慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	腸肝ネットワーク制御を介した難治性肝胆道疾患の病態解明
Sub Title	Elucidation of the pathogenesis of refractory hepatobiliary diseases via regulation of enterohepatic network
Author	中本, 伸宏(Nakamoto, Nobuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	原発性硬化性胆管炎(Primary sclerosing cholangitis : PSC)は肝内外の胆管に炎症が生じ, 胆管の線維性狭窄をきたす進行性の炎症疾患であり, 最終的に肝不全に至る。複合的な要因が病態の形成に寄与すると考えられるが, 近年腸内細菌叢の関与が注目されている。PSCは高率に潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis : UC)を主とする炎症性腸疾患を合併し, メタゲノム解析技術を用いた腸内細菌叢の網羅的解析の結果, PSC(+UC)患者群において健常人と比較して腸内細菌叢の構成が異なることが報告されている。さらにメトロニダゾールなどの抗菌治療により胆道系酵素の低下が認められることからも病態への腸内細菌の関与が示唆される。 同意を取得した当院に通院中の腸管病変を合併したPSC患者10名について, 糞便中の腸内細菌の16S rRNAを用いたメタゲノム解析を行い, UC患者および健常人コントロール(HC)と比較検討した。PSC患者において健常人コントロールと比較して有意に腸内細菌叢の多様性が低く, またUniFrac解析の結果, PSC患者の糞便中の腸内細菌はUC, 健常人と比較して類似度が異なる集団に属していた。さらに構成する各腸内細菌の解析の結果, PSC患者においてProteobacteria(Phylum), 中でもEnterobacteriaceae(Family)が優位に増加していた。次に腸内細菌叢と免疫細胞との相互作用を明らかにするために, 患者由来糞便微生物を無菌マウスに移入しヒトフローラ化マウスを作製し各臓器における免疫細胞の解析を行った。PSC患者由来の糞便微生物を移植マウス(PSCマウス)においてHCマウス, UCマウスと比較して肝臓におけるTh17細胞が増加しており, さらに本マウスは他のマウスと比較して3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine(DDC)惹起胆管障害の増悪を認めた。以上の結果より, PSC特異的腸内細菌が腸管内外における免疫応答を直接誘導し肝臓内病態に寄与する可能性が示唆された。 Intestinal epithelium serves as barrier for intestinal bacterial invasion, and its disruption is implicated in bacterial translocation and inflammatory diseases via gut-liver axis, epitomized by complication of primary sclerosing cholangitis with ulcerative colitis (PSC/UC). Underlying mechanism of bacterial translocation in gut-liver diseases remains elusive. Here, we demonstrate that Klebsiella pneumonia (KP) disrupts intestinal epithelial barriers, allowing other bacterial species to invade into mucosa and to induce gut-liver inflammatory conditions in PSC. We obtained fecal samples from 10 PSC/UC, 4 nonPSC/UC and 10 healthy controls (HCs). Metagenomic analyses with OTU and Shannon's index revealed a decreased diversity of the microbiota in PSC/UC and nonPSC/UC as compared with HCs. The microbiota of PSC/UC showed a distinct taxonomic trend with a higher prevalence of Enterobacteriaceae family, suggestive of the presence of intestinal dysbiosis in PSC/UC. Next, we generated gnotobiotic mice inoculated with fecal samples from individuals with PSC/UC (PSCUC mice). In contrast to HC or nonPSC/UC-derived gnotobiotic mice, PSCUC mice exhibited higher Th17 immune priming in the liver with a high susceptibility to the 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydrocollidine (DDC) induced hepatobiliary inflammation. Our results suggest that PSC-specific microbiota contribute to the pathogenesis by direct induction of immune responses both in the intestine and the liver.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170252

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2017 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2018 年 4 月 7 日

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	500 （特B）千円
	氏名	中本 伸宏	氏名（英語）	Nobuhiro Nakamoto		

研究課題（日本語）

腸肝ネットワーク制御を介した難治性肝胆道疾患の病態解明

研究課題（英訳）

Elucidation of the pathogenesis of refractory hepatobiliary diseases via regulation of enterohepatic network

１．研究成果実績の概要

原発性硬化性胆管炎（Primary sclerosing cholangitis: PSC）は肝内外の胆管に炎症が生じ、胆管の線維性狭窄をきたす進行性の炎症疾患であり、最終的に肝不全に至る。複合的な要因が病態の形成に寄与すると考えられるが、近年腸内細菌叢の関与が注目されている。PSC は高率に潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis: UC)を主とする炎症性腸疾患を合併し、メタゲノム解析技術を用いた腸内細菌叢の網羅的解析の結果、PSC(+UC)患者群において健常人と比較して腸内細菌叢の構成が異なることが報告されている。さらにメトロニダゾールなどの抗菌治療により胆道系酵素の低下が認められることからも病態への腸内細菌の関与が示唆される。
同意を取得した当院に通院中の腸管病変を合併した PSC 患者 10 名について、糞便中の腸内細菌の 16S rRNA を用いたメタゲノム解析を行い、UC 患者および健常人コントロール(HC)と比較検討した。PSC 患者において健常人コントロールと比較して有意に腸内細菌叢の多様性が低く、また UniFrac 解析の結果、PSC 患者の糞便中の腸内細菌は UC、健常人と比較して類似度が異なる集団に属していた。さらに構成する各腸内細菌の解析の結果、PSC 患者において Proteobacteria(Phylum)、中でも Enterobacteriaceae(Family)が優位に増加していた。次に腸内細菌叢と免疫細胞との相互作用を明らかにするために、患者由来糞便微生物を無菌マウスに移入しヒトフローラ化マウスを作製し各臓器における免疫細胞の解析を行った。PSC 患者由来の糞便微生物を移植マウス(PSC マウス)において HC マウス、UC マウスと比較して肝臓における Th17 細胞が増加しており、さらに本マウスは他のマウスと比較して 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC)惹起胆管障害の増悪を認めた。以上の結果より、PSC 特異的腸内細菌が腸管内外における免疫応答を直接誘導し肝臓内病態に寄与する可能性が示唆された。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Intestinal epithelium serves as barrier for intestinal bacterial invasion, and its disruption is implicated in bacterial translocation and inflammatory diseases via gut-liver axis, epitomized by complication of primary sclerosing cholangitis with ulcerative colitis (PSC/UC). Underlying mechanism of bacterial translocation in gut-liver diseases remains elusive. Here, we demonstrate that Klebsiella pneumonia (KP) disrupts intestinal epithelial barriers, allowing other bacterial species to invade into mucosa and to induce gut-liver inflammatory conditions in PSC. We obtained fecal samples from 10 PSC/UC, 4 nonPSC/UC and 10 healthy controls (HCs). Metagenomic analyses with OTU and Shannon's index revealed a decreased diversity of the microbiota in PSC/UC and nonPSC/UC as compared with HCs. The microbiota of PSC/UC showed a distinct taxonomic trend with a higher prevalence of Enterobacteriaceae family, suggestive of the presence of intestinal dysbiosis in PSC/UC. Next, we generated gnotobiotic mice inoculated with fecal samples from individuals with PSC/UC (PSCUC mice). In contrast to HC or nonPSC/UC-derived gnotobiotic mice, PSCUC mice exhibited higher Th17 immune priming in the liver with a high susceptibility to the 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydrocollidine (DDC) induced hepatobiliary inflammation. Our results suggest that PSC-specific microbiota contribute to the pathogenesis by direct induction of immune responses both in the intestine and the liver.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
中本伸宏	原発性硬化性胆管炎の病態における腸内細菌の関与	第 104 回日本消化器病学会総会	2018 年 4 月